

2/19/1

003453739

WPI Acc No: 1982-06651J/ 198249

Prodn. of medicinal polyurea - by reacting
bis-trimethyl-silyl deriv. of diamino-carboxylic acid ester with
activated bis-nitrophenyl or dinitro-phenyl carbonate

Patent Assignee: AS GEOR PHYSIOLOGY (AGPH-R)

Inventor: KARTVELISH T M; KATSARAVA R D; ZAALISHVIL M M

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|-----------|------|----------|-------------|------|------|----------|
| SU 905228 | B | 19820215 | | | | 198249 B |

Priority Applications (No Type Date): SU 2892710 A 19800306

Patent Details:

| Patent No | Kind | Lan | Pg | Main IPC | Filing Notes |
|-----------|------|-----|----|----------|--------------|
| SU 905228 | B | | 5 | | |

Abstract (Basic): SU 905228 B

Polyureas are obtd. more simply and the products have wide range of properties when activated bis (p-nitrophenyl) carbonate or bis-(2,4-dinitrophenyl) carbonate (I) is used as the carbonyl deriv. in its reaction with N,N'-bis-trimethylsilyl derivs. of the naturally occurring diamino-carboxylic acid esters.

The typical acids are ornithine, lysine, cystine, etc. The reaction is carried out in an aprotic solvent for 0.5-2 hrs. at 20-25 deg. C and 2-3hrs. at 80-100 deg. C followed by sepn. of the polymer, and the prods. find use as biocompatible polymers. (5pp)

Title Terms: PRODUCE; MEDICINE; POLYUREA; REACT; DI; TRI; METHYL; SILYL; DERIVATIVE; DI; AMINO; CARBOXYLIC; ACID; ESTER; ACTIVATE; DI; NITROPHENYL; DI; NITRO; PHENYL; CARBONATE

Derwent Class: A26; A96; D22

International Patent Class (Additional): C08G-071/02

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A05-J04; A12-V01; D09-A; D09-C

Plasdoc Codes (KS): 0004 0226 0230 1286 1384 1444 1780 1790 2148 2152 2640 2676 2764 2766

Polymer Fragment Codes (PF):

001 013 02& 038 04& 075 081 149 155 157 158 192 194 344 346 525 528 575 577 645

Союз Советских
Социалистических
Республик



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(11) 905228

(61) Дополнительное к авт. свид-ву -

(22) Заявлено 06.03.80 (21) 2892710/23-05

с присоединением заявки № -

(23) Приоритет -

Опубликовано 15.02.82. Бюллетень № 6

Дата опубликования описания 15.02.82

(51) М. Кл.³

С 08 G 71/02

(53) УДК 678.664
(088.8)

(72) Авторы
изобретения

М.М. Заалишвили, Р.Д. Кацарава и Т.М. Картвелишвили

(71) Заявитель

Институт физиологии им. акад. И.С. Бериташвили
АН Грузинской ССР

СССР

ПАТЕНТ

ГРУЗИНСКАЯ ССР

БЮЛЛЕТЕНЬ

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИМОЧЕВИНЫ

1

Изобретение относится к синтезу высокомолекулярных соединений, а именно к синтезу полимочевины на основе природных диаминокарбоновых кислот, которые могут быть использованы в различных областях медицины в качестве биосовместимых полимеров.

Известен способ получения полимочевины путем взаимодействия диизоцианата с диаминами в среде диметилформамида [1].

Однако неплавкость и значительная гидрофильность этих продуктов не позволяет применять получаемые полимочевины для производства пластических масс и волокон.

Наиболее близкий к предлагаемому по технической сущности является способ получения полимочевин путем взаимодействия N,N' -бистриметилсилильных производных жиров природных диаминокарбоновых кислот с карбонильными производными органи-

2.

ческих соединений в среде апротонного растворителя [2].

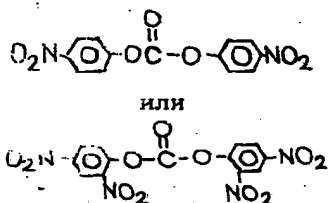
Недостатками известного способа синтеза полимочевины являются: необходимость применения для их синтеза диизоцианатов на основе эфиров диаминокарбоновых кислот, которые получают в результате трудоемкого и нетехнологического процесса синтеза, заключающегося в применении абсолютных, легковоспламеняющихся растворителей (например серного эфира), охлаждения реакционной среды при фосгенировании N,N' -бистриметилсилильных производных эфиров α -диаминокарбоновых кислот; необходимость многократной высоковакуумной перегонки диизоцианатов с целью доведения их до необходимой кондиции; применение абсолютно-го спирта (метилового или этилового) для деблокирования силилированных аминогрупп; необходимость синтеза большого числа диизоциана-

тов для получения полимочевин различной структуры, например, для синтеза полимочевин на основе Д, L или DL изомеров природной диаминокарбоновой кислоты, необходим синтез каждого диизоцианата в отдельности.

Цель изобретения - получение полимочевины с широким диапазоном свойств при одновременном упрощении способа.

Указанная цель достигается тем, что при получении полимочевины путем взаимодействия N, N'-бистриметилсилильных производных эфиров природных диаминокарбоновых кислот с карбонильными производными органических соединений в среде апротонного растворителя, в качестве карбонильных производных органических соединений используют бис-(п-нитрофенил)карбонат или бис-(2,4-динитрофенил)карбонат и реакцию проводят при 20-25°C 0,5-2 ч и при 80-100°C 2-3 ч с последующим выделением полимера.

Под термином "активированный" карбонат подразумевается карбонат строения:



Полученные таким образом полимочевины имеют $\eta_{\text{пр}} = 0,3-0,9$ дл/г, а по остальным параметрам (ИК-спектры, растворимость, температура плавления) идентичны полимерам, полученным по известному способу из соответствующих диизоцианатов.

Пример 1. В трехгорлой колбе, снабженной мешалкой, вводом и выводом для аргона, 3,28 г (0,01 моль) этилового эфира N, N'-бис-триметилсилил-(L)-TMCL-лизина растворяют в 10 мл N, N'-диметилацетамида (ДМАА), при 25°C добавляют 3,94 г (0,01 моль) бис-2,4-динитрофенилкарбоната (ДНФК) наблюдается сильный экзотермический эффект и включают мешалку. Через 30-40 мин раствор быстро загустевает и образуется студнеобразная масса. Для обеспечения гомогенного течения реакции смесь нагревают до 90°C и перемешивают 3 ч, все время продувая колбу аргоном. Образуется вязкий

раствор, который в горячем виде выливают в воду. Выпавший в виде порошка полимер отфильтровывают, тщательно промывают водой, сушат и экстрагируют в аппарате Сокслетта ацетоном. Выход 96% $\eta_{\text{пр}} = 0,95$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 2. В трехгорлой колбе, снабженной мешалкой, вводом и выводом для аргона, 3,18 г (0,01 моль) этилового эфира N, N'-бис-триметилсилил-L-лизина растворяют в 10 мл диметилацетамида, при 25°C добавляют 3,04 г (0,01 моль) бис-п-нитрофенилкарбоната (наблюдается экзотермический эффект), включают мешалку и перемешивают 2 ч. Вязкость раствора при комнатной температуре за этот период времени возрастает незначительно, поэтому включают обогрев и реакционную смесь выдерживают при 100°C 6 ч, все время продувая колбу аргоном. Раствор охлаждают до комнатной температуры (образование гелеобразной массы не наблюдалось) и выливают в воду. Полимер (в комплексе с п-нитрофенолом) выпадает в виде жидкой смолы, которая затвердевает по мере отмывки п-нитрофенола водой. Тщательно промытый полимер сушат в вакууме и экстрагируют в аппарате Сокслетта ацетоном.

Выход полимера 97%, $\eta_{\text{пр}} = 0,4$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 3. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 1, с той разницей, что вместо N, N'-диметилацетамида используют N-метилпирролидон (N-MП). Выход полимера 95%, $\eta_{\text{пр}} = 0,85$ дл/г в диметилсульфоксиде.

Пример 4. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 1, с той разницей, что вместо этилового эфира N, N'-бис-триметилсилил-L-лизина берут этиловый эфир N, N'-бис-триметилсилил-DL-лизина (DL) TMCL. Выход полимера 97%, $\eta_{\text{пр}} = 0,76$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 5. Синтез полимера осуществляют в соответствии с примером 1, с той разницей, что вместо этилового эфира N, N'-бис-триметилсилил-L-лизина используют этиловый

эфир N,N'-бис-триметилсилил-L-орнитина. Выход полимера 90%, $\eta_{пр} = 0,32$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 6. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 1, с той разницей, что вместо этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-лизина используют диэтиловый эфир N,N'-бис-триметилсилил-L-цистина. Выход полимера 96%, $\eta_{пр} = 0,85$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 7. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, вводом и выводом для аргона, помещают 1,59 г (0,005 моль) этилового эфира N,N'-бис-метил-L-лизина растворяют в 10 мл N,N'-диметилацетамида, добавляют 3,94 г (0,01 моль) бис-2,4-динитрофенилкарбоната, включают мешалку и смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч. К реакционному раствору затем добавляют 2,20 г (0,005 моль) диэтилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-цистина (соотношение производных двух диаминокислот 1:1), включают обогрев и смесь нагревают до 90°C 3 ч. Реакционный раствор выливают в воду. Выпавший полимер отфильтровывают, тщательно промывают водой, сушат и экстрагируют этилацетатом в аппарате Сокслетта. Выход полимера 97%, $\eta_{пр} = 0,68$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 8. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 7, с той разницей, что вначале вместо этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-лизина используют диэтиловый эфир N,N'-бис-триметилсилил-L-цистина, а затем к реакционному раствору добавляют этиловый эфир N,N'-

-бис-триметилсилил-L-лизина. Выход полимера 98%, $\eta_{пр} = 0,71$ дл/л в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 9. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 7, с той разницей, что вместо 0,005 берут 0,002 моль этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-лизина, а вместо 0,005 моль берут 0,008 моль диэтилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-цистина. Выход полимера 96%, $\eta_{пр} = 0,70$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 10. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 7, с той разницей, что берут 0,008 моль этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-лизина и 0,002 моль диэтилового эфира-L-цистина. Выход 97%, $\eta_{пр} = 0,68$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 11. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 7, с той разницей, что вместо этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-лизина берут этиловый эфир N,N'-бис-триметилсилил-DL-лизина. Выход полимера 95%, $\eta_{пр} = 0,52$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Пример 12. Синтез полимера осуществляют в соответствии с методикой, приведенной в примере 7, с той разницей, что вместо этилового эфира N,N'-бис-триметилсилил-L-лизина берут этиловый эфир N,N'-бис-триметилсилил-L-орнитина. Выход полимера 89%, $\eta_{пр} = 0,28$ дл/г в диметилсульфоксиде, $C = 0,5$ г/дл, $t = 25^\circ\text{C}$.

Основные характеристики полученных полимеров приведены в таблице.

| Пример | Активированный карбонат | Диамин, моль, на 1 моль карбоната | Растворитель | Температура, $^\circ\text{C}/\text{ч}$ | Выход, % | Вязкость |
|--------|-------------------------|-----------------------------------|--------------|--|----------|----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | ДНФК | (L) ТМСЛ (I) | ДММА | 25/0,5 | 96 | 0,95 |
| | | | | 90/3 | | |
| 2 | ПНФК | (L) ТМСЛ (I) | ДМАА | 25/2 | 97 | 0,4 |

Продолжение таблицы

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|----|------|--|------|----------------|----|------|
| 3 | ДНФК | (L) ТМСЛ (1) | N-МП | 25/0,5 90/3 | 95 | 0,95 |
| 4 | ДНФК | (ДЛ) ТМСЛ (1) | ДМАА | 25/0,5 90/3 | 97 | 0,76 |
| 5 | ДНФК | (L) ТМСО (1) | ДМАА | 25/0,5 90/3 | 90 | 0,32 |
| 6 | ДНФК | (L) ТМСЦ (1) | ДМАА | 25/0,5 90/3 | 96 | 0,85 |
| 7 | ДНФК | (L) ТМСЛ (0,5) + (L) ТМСЦ (0,5) | ДМАА | 25/2 90/3 | 97 | 0,68 |
| 8 | ДНФК | (L) ТМСЦ (0,5) + (L) ТМСЛ (0,5) | ДМАА | 25/2 | 98 | 0,71 |
| 9 | ДНФК | (L) ТМСЛ (0,2) + (L) ТМСЦ (0,8) | ДМАА | 25/2 | 95 | 0,70 |
| 10 | ДНФК | (L) ТМСЛ (0,8) + (L) ТМСЦ (0,2) | ДМАА | 25/2 90/3 | 97 | 0,68 |
| 11 | ДНФК | (ДЛ) ТМСЛ (0,5) + (L) ТМСЦ (0,5) | ДМАА | 25/2 90/3 | 95 | 0,52 |
| 12 | ДНФК | (L) ТМСО (0,5) + (L) ТМСЦ (0,5) | ДМАА | 25/3 90/3 | 89 | 0,28 |

П р и м е ч а н и е: ТМСО - этиловый эфир N,N'-бис-триметилсилил-орнитина; ТМСЛ - этиловый эфир N,N'-бис-триметилсилиллизина; ТМСЦ - диэтиловый эфир N,N'-бис-триметилсилилцистина; ДНФК-бис-2,4-динитрофенилкарбонат; ДНФК-бис-*p*-нитрофенилкарбонат; ДМАА - N,N'-диметилацетамид; N-МП-N-метилпирролидон. Вязкость определена в диметилсульфоксиде при 25°C, C=0,5 г/дл.

Применение предлагаемого способа получения полимочевины на основе природных диаминокислот обеспечивает по сравнению с известными способами, следующие преимущества: легкость получения высокомолекулярных полимочевин на основе при-

родных диаминокислот с использованием только их триметилсилильных производных и одного активированного карбоната, например бис-2,4-динитрофенилкарбоната, не прибегая к труднодоступным диизоцианатам; отсутствие необходимости сня-

тия триметилсилильных защитных группировок с аминогрупп; широкие возможности синтеза сополимочевин различного состава на основе двух или более диаминокарбоновых кислот (в том числе D_L или DL), используя для этой цели лишь N,N'-бис-триметилсилильные производные их эфиров и один активированный карбонат, например бис-2,4-динитрофенилкарбонат; простота в обращении и легкость очистки активированных карбонатов, являющихся кристаллическими соединениями.

Формула изобретения

Способ получения полимочевины путем взаимодействия N,N'-бис-триметилсилильных производных эфиров природных диаминокарбоновых кислот с карбонильными производными органических соединений в среде апротон-

ного растворителя, отличающийся в том, что, с целью получения полимочевины с широким диапазоном свойств при одновременном упрощении способа, в качестве карбонильных производных органических соединений используют бис-(п-нитрофенил)карбонат или бис-(2,4-динитрофенил)карбонат и реакцию проводят при 20-25°C 0,5-2 ч и при 80-100°C 2-3 ч с последующим выделением полимера.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

15 1. Саундерс Дж.Х., Фриш К.К. Химия полиуретанов, М., "Химия", 1968, с. 13-14.

20 2. Сенцова Т.И., Бутаева В.И., Давидович Ю.А., Рогожин С.В., Коршак В.В. Синтез синтетических активных полимочевин на основе природных диаминокарбоновых кислот. Доклад АН СССР 232, 225, 1977 (прототип).

Составитель С.Пурина

Редактор М.Недолуженко

Техред А. Ач

Корректор М.Коста

Заказ 279/35

Тираж 511

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4